Der Metopirontest zur Bestimmung der hypophysären ACTH-Reserve bei endokrin gesunden Versuchspersonen und Patienten mit geringgradigen Störungen des Endokriniums

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Iradj Emrani

Saarbrücken

1970

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität des Saarlandes
Komiss. Direktor: Prof. Dr. med. D. Müting

Der Metopirontest zur Bestimmung der hypophysären ACTH-Reserve bei endokrin gesunden Versuchspersonen und Patienten mit geringgradigen Störungen des Endokriniums

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1970

vorgelegt von

Iradj EMRANI

Dekan: Prof. Dr. med. G. DHOM

Referent: Prof. Dr. med. D. MÜTING

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die Promotionsprüfung wurde am 5. August 197o abgelegt.

Inhaltsverzeichnis

		Seite:
I.	Einleitung	1
II.	Problemstellung	5
III.	Methodik	6
IV.	Untersuchungsgut und Ergebnisse	9
V.	Diskussion	20
VI.	Zusammenfassung	27
VII.	Literaturnachweis	29

I. Einleitung

Der menschliche Organismus reagiert auf Belastungen verschiedenster Art mit einer gesteigerten Sekretion von Nebennierenrindenhormonen, deren Abgabe unter Aktivierung des Zwischenhirns und der Hypophyse erfolgt. Die Eigenschaft des Hypophysen-Nebennierenrindensystems, Stresssituationen mit einer gesteigerten Sekretion von Rindenhormonen zu beantworten, wurde benutzt, um die Leistungsfähigkeit dieses Systems zu prüfen. Zur kurzfristigen Belastung des Organismus erwies sich zunächst die parenterale Applikation von bakteriellen Pyrogenen sowie eine durch Insulin hervorgerufene Hypoglykämie als geeignet.

Eine wichtige Bereicherung zur Prüfung des Zusammenspiels zwischen Hypophyse und Nebennierenrinde brachte die Entdeckung des Metopirons. Diese Substanz, zunächst unter der Bezeichnung SU 4885, mit dem chemischen Namen 1,2-bis-(3-Pyridyl)-2-methyl-1-propanon wurde im Jahre 1958 von Bencze und Allen systetisiert (2). Schon bald zeigte sich, daß durch Metopiron die Kortikosteroidbiosynthese der Nebennierenrinde gestört wird. Ein ähnlicher Einfluß war bereits durch Anwendung von Amphenon B beobachtet worden. Diese Substanz konnte jedoch wegen ihrer toxischen Nebenwirkungen für Untersuchungen oder Behandlungen beim Menschen keine Anwendung finden (17,23).

Während Amphenon B die Synthese der Kortikosteroide aus dem Progesteron durch Hemmung der Hydroxylierung an C_{11}, C_{17} und C_{21} beeinträchtigt, blockiert Metopiron nur die 11-ß-Hydroxylierung. Der Wirkungsmechanismus von Metopiron beruht auf kompetetiver Hemmung der 11-ß-Hydroxylase (5). Metoprion musste sich deshalb besonders gut zur Prüfung des Regelmechanismus zwischen Hypophyse und Nebennierenrinde eignen.

Die Untersuchungen von Liddle und Jenkins (9,13) bilden die Grundlage für ein spezielles Verfahren zur Prüfung der hypophysären ACTH-Reserve, den sog. Metopirontest. Liddle und Jenkins konnten nachweisen, daß eine intravenöse oder perorale Applikatinn von Metopiron paradoxerweise einen Anstieg der 17-Hydroxykortikosteroide im Urin zur Folge hat. Diese vermehrte Ausscheidung der 17-OH-CS wurde damit erklärt, daß die Hemmung der 11-ß-Hydroxylierung zu einem Abfall des Cortisolspiegels im Plasma führt (Abb.1). Die resultierende erniedrigte Plasma-Cortisol-Konzentration hat nach dem Rückkopplungsmechanismus eine vermehrte ACTH-Inkretion zur Folge, die ihrerseits eine gesteigerte

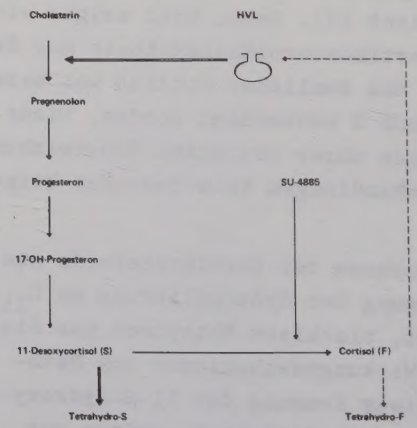

Abb. 1 Schema der Wirkung von Metopiron auf die Cortisolbiosynthese.

Steroidsynthese in der Nebennierenrinde hervorruft. Infolge der Hemmung der 11-ß-Hydroxylierung bleibt die Steroidsynthese auf der Stufe des 11-Desoxycortisols stehen, das als weniger aktive Verbindung die ACTH-Inkretion kaum zu hemmen vermag. Das somit im Übermaß gebildete 11-Desoxycortisol (Reichstein Substanz "S") sowie 11-Desoxycorticosteron (Abb.2), die in das Neben-

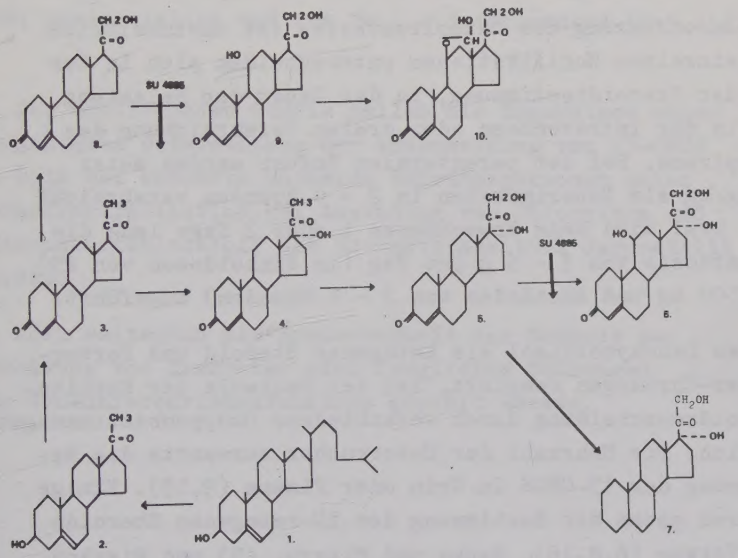

Abb. 2 Schematischer Überblick über die Blockierung der Steroidsynthese in der Nebennierenrinde durch Metopiron.

1. Cholesterin; 2. Pregnenolon; 3. Progesteron; 4. 17-Hydroxyprogesteron; 5. 11-Desoxycortisol (Reichstein-Substanz "S"); 6. Cortisol (F); 7. Tetrahydro-11-desoxycortisol (THS); 8. Desoxycorticosteron (DOC); 9. Corticosteron; 10. Aldosteron;

nierenvenenblut übertreten und zu Tetrahydro-11-desoxycortisol (THS) und Tetrahydrocorticosteron (TH-DOC) reduziert werden, lassen sich mit gebräuchlichen Methoden im Urin nachweisen, so daß der Anstieg der 11-Desoxycorticoide nach Metopiron ein gutes Maß für die Funktionstüchtigkeit der Hypophyse zur ACTH-Inkretion darstellt.

Die Durchführung des Metopirontestes ist uneinheitlich. Die einzelnen Modifikationen unterscheiden sich in der Art der Steroidbestimmung, in der Dauer der Belastung und in der intravenösen oder oralen Verabreichung des Metopirons. Bei der parenteralen Zufuhr werden meist 30 mg/kg als Dauerinfusion in 2 - 4 Stunden verabreicht (8). Oral wird beim Erwachsenen 1 oder 2 Tage lang die Gesamtdosis von 3 - 5 g pro Tag (in Einzeldosen von 250 bis 500 mg und Abständen von 2 - 4 Stunden) zugeführt.

Da das Desoxycortisol als ketogenes Steroid und Porter-Silber-Chromogen reagiert, ist der Nachweis der Kortikosteroidausscheidung durch verschiedene Gruppenbestimmungen möglich. Die Mehrzahl der Untersucher verwandte die Bestimmung der 17-OHCS im Urin oder Plasma (9,13). Einige Autoren gaben der Bestimmung der 17-ketogenen Steroide den Vorzug (6,8,16). Henke und Mitarb. (7) und Bierich und Mitarb. (3) bestimmen nach Extraktion mit Tetrachlorkohlenstoff das Tetrahydro-11-desoxycortisol im Harn. In dieser Form wird 11-Desoxycortisol hauptsächlich im Urin ausgeschieden.

II. Problemstellung

Mit Hilfe des Metopirontestes ist es möglich, die hypophysäre ACTH-Reserve zu bestimmen. Auch bei Erkrankungen der Nebennierenrinde ist der Test von diagnostischer Bedeutung, da der durch Metopiron ausgelöste Mechanismus einer endogenen ACTH-Belastung gleichkommt. Die Durchführung des Testes sowie die ermittelten Ergebnisse sind uneinheitlich und zum Teil widersprechend (1,4,11).

In der vorliegenden Studie sollen die Ergebnisse einer eingehenden Untersuchung der Ausscheidung von 17-OHCS im Urin bei endokrin normalen Versuchspersonen unter Metopironapplikation bei Anwendung von Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff als Extraktionsmittel dargestellt werden.

Es soll weiterhin die Brauchbarkeit der Methode zur Abklärung von diskreten oder fraglichen Störungen der Nebennierenrindenfunktion geprüft werden.

III. Methodik

A. Durchführung des Metopirontestes

Die Versuchspersonen erhielten nach einer Vorbeobachtungsperiode von 2mal 24 Std. (- in Einzelfällen von 24 Std.) an einem Tage in Abständen von 2 Std. jeweils 250 mg Metopiron per os. Der Urin wurde sowohl in der Vorbeobachtungsperiode, am Versuchstage, sowie an den beiden darauffolgenden Tagen in 24-Std.-Portionen gesammelt. Die Hormonbestimmungen wurden meist sofort nach Ablauf der 24-Std.-Periode vorgenommen; falls dies aus technischen Gründen nicht möglich war, wurde der Urin bei 4°C aufbewahrt.

Die Bestimmung der 17-OHCS wurde nach der Silber-Porter-Methode (19,20) unter Anwendung von jeweils Chloroform sowie Tetrachlorkohlenstoff (7) als Extraktionsmittel vorgenommen.

B. Bestimmungsmethode der 17-OHCS im Harn nach Porter-Silber (7,19,20)

In zwei Zentrifugengläsern werden je 1.o ml des zu untersuchenden Harnes und je 4.o ml ß-Glukuronidaselösung (bakterielle ß-Glukuronidase "Sigma", 250 E/ml Puffer von PH 6.57) im Brutschrank bei 37°C für 2 Stunden inkubiert. Danach wird zur Extraktion der 17-OHCS 25 ml Chloroform bzw. zur Extraktion der 11-DO-CS 25 ml Tetrachlorkohlenstoff zugegeben und das Gemisch 15 bis 20 Sekunden geschüttelt. Die obere Phase wird mit einer sauberen Kapillare abgesaugt. Man wäscht den Extrakt mit 2.o ml o. 1 n Natronlauge, schüttelt 20 Sekunden, zentrifugiert kurz und saugt den Überstand ab. Vom Extrakt werden je 1o ml in je ein Zentrifugenglas übergeführt. Zu einer der beiden Proben werden 1.o ml Leerreagenz (1oo ml 62 % Schwefelsäure und 5o ml Äthanol) zu der anderen 1.o ml Vollreagenz (65 mg umkristallisiertes Phenylhydrazinhydrochlorid (18) in 15o ml Leerreagenz) gegeben, 2o - 3o Sekunden geschüttelt und zentrifugiert. Mit einer langen Punktionskanüle wird die untere Schicht (Chloroform bzw. Tetrachlorkohlenstoff) abgesaugt. Der Überstand wird bei Zimmertemperatur im Dunkeln über Nacht stehengelassen.
In gleicher Weise verfährt man mit einer Standard-Verdünnungsreihe von Cortisol und Wasser.

Zur Messung der Extinktion benutzt man das Eppendorf-Photometer mit dem Filter 405 m/u. Die Auswertung wird folgendermaßen vorgenommen:

"Wasserwert" mit Vollreagenz - "Wasserwert" mit Leerreagenz = a

"Standardwert" mit Vollreagenz - "Standardwert" mit Leerreagenz = b

"Harnwert" mit Vollreagenz - "Harnwert" mit Leerreagenz = c

$$\frac{(b - a)}{\text{Konzentration des Standards (mg/L)}} = d$$

(c - a) . d . 24 h Harnmenge (l) = mg 17-OHCS/24 h

IV. Untersuchungsgut und Ergebnisse

Es wurden vergleichend zwei Kollektive untersucht.

Die 1. Gruppe bestand aus 9 gesunden Probanden im Alter zwischen 23 und 68 Jahren, einem Gewicht zwischen 49 und 73 kg. Die Probanden waren vor und während der Untersuchung beschwerdefrei, und man hatte bei ihnen keine Erkrankungen an Nieren, Leber oder Endokrinium festgestellt. Die Probanden gingen während der Untersuchung ihrer üblichen Tätigkeit nach. Während der Testperiode wurden keine Medikamente eingenommen. Lediglich bei einer Versuchsperson wurde der Metopirontest unter gleichzeitiger Einnahme von Metronidazol durchgeführt.

Bei der 2. Gruppe wurden 7 Probandinnen untersucht, die nach klinischen bzw. chemischen Untersuchungen Verdacht auf diskrete endokrine Störungen erweckten.

A. Ergebnisse des Metopirontestes bei endokrin gesunden Versuchspersonen

Bei 8 Versuchspersonen (5 Frauen und 3 Männer) wurden die 17-OH-CS im Harn jeweils mindestens 2mal 24 Std. vor Beginn des Versuchs, 24 Std. sowie mindestens 48 Std. nach der ersten Metopirongabe bestimmt (Abb.3).

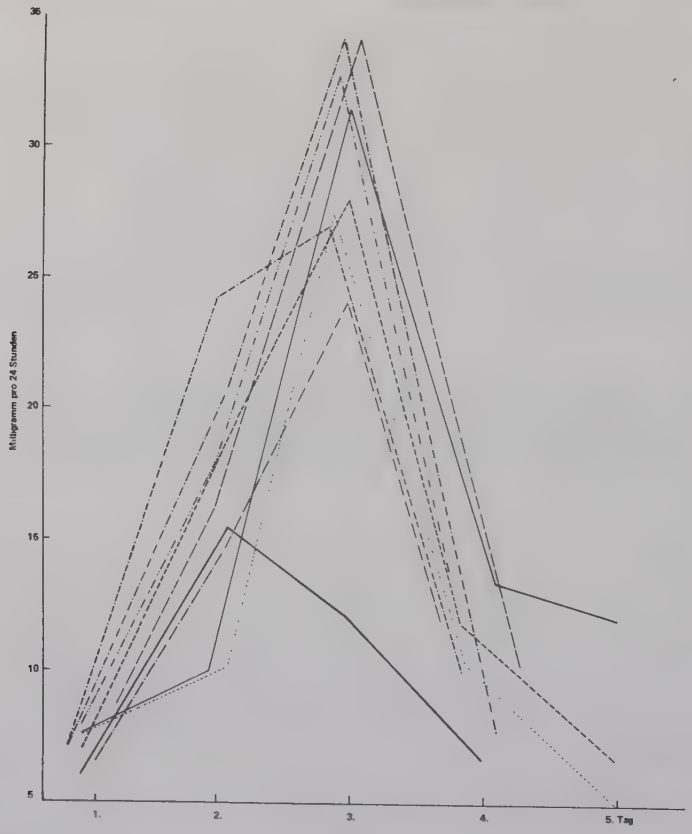

Abb. 3 Anstieg der 17-OH-CS-Ausscheidung nach Metopiron bei neun endokrin gesunden Versuchspersonen.

Dabei lag die Basissekretion bei einem Mittelwert von 7.57 ± 1.1 mg/24 Std. Am Belastungstag stiegen bei allen 8 Probanden die 17-OH-CS im 24 Std.-Sammelurin mit einem Mittelwert von 16.6 ± 7.o mg/24 Std. auf das etwa zweifache (Tab. 1). Am 2. Tag nach Beginn der Applikation stiegen die 17-OH-CS noch weiter auf etwa das Vierfache (29.75 ± 5.o mg/24 Std.), um am 3. Tag wieder nahezu auf den Ausgangswert mit 11.6 ± 3.1 abzufallen. Bei der Versuchsperson E.M. (Tab. 1, Nr. 9), bei der der Metopirontest unter gleichzeitiger Applikation von Metronidazol durchgeführt wurde, stieg die tägliche Ausscheidung von 6.o auf 15.4 am Belastungstag und auf 12.o mg/24 Std. am Tage nach der Belastung.

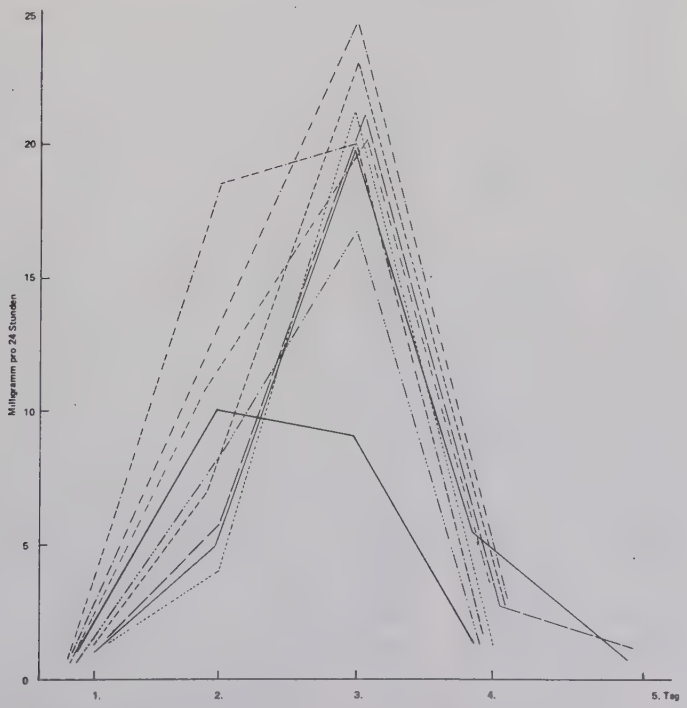

Abb. 4 Anstieg der 11-DO-CS-Ausscheidung nach Metopironapplikation bei neun endokrin gesunden Versuchspersonen.

Die 11-Desoxycorticosteroide (Tab. 1 und Abb. 4) im Urin, die vor der Metopirongabe kaum nachweisbar waren (1.06 ± 0.5 mg/24 Std.), wurden am Belastungstag in einer durchschnittlichen Menge von 10.2 ± 7.2 mg/24 Std. am Tage nach der Belastung in einer Menge von 20.8 ± 3.9 mg/24 Std. ausgeschieden und waren am 3. Tag nach Beginn des Versuchs nur noch in geringen Mengen nachweisbar (2.7 ± 2.1 mg/24 Std.).
Bei dem Probanden E.M. lagen die entsprechenden Werte bei 1.0, 10.1, 9.2 und 1.3 mg/24 Std.

Tabelle 1. Ergebnisse der peroralen Metopironbelastung (12x25o mg) bei endokrin gesunden Versuchspersonen.

Nr. Name Alter Geschlecht	Gewicht (kg) Größe (cm)	Datum	17-OH-CS	11-DO-CS	Bem.
1.					
T.R.	73	11.12.67	8.2	o.8	
30	166	12.12.67	7.1	o.5	
♀		13.12.67	1o.4	4.9	+
		14.12.67	31.4	20.o	
		15.12.67	13.4	5.5	
		16.12.67	12.1	o.8	
		17.12.67	1o.7	o.8	
		18.12.67	1o.7	o.8	
2.					
W.H.	49	7.1.68	7.5	1.1	
61	156	8.1.68	7.9	1.5	
♀		9.1.68	20.6.	7.o	+
		1o.1.68	33.8	23.o	
		11.1.68	7.5	2.7	
3.					
K.S.	62	15.7.68	6.9	o.6	
63	162	16.7.68	7.4	o.7	
♀		17.7.68	19.5	11.1	+
		18.7.68	28.o	20.3	
		19.7.68	12.o	3.7	
		20.7.68	6.7	o.8	
4.					
H.H.	63	1o.8.68	8.4	1.5	
51	163	11.8.68	9.3	1.3	
♀		12.8.68	16.2	4.1	+
		13.8.68	34.o	,21.2	
		14.8.68	1o.2	1.3	

\+ = Metopironapplikation

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr. Name Alter Geschlecht	Gewicht (kg) Größe (cm)	Datum	17-OH-CS	11-DO-CS	Bem.
5. M.B.	66	10.8.68	8.3	1.6	
68	166	11.8.68	7.4	1.7	
♀		12.8.68	1o.2	5.7	+
		13.8.68	27.4	21.o	
		14.8.68	13.1	2.7	
		15.8.68	1o.4	2.7	
		16.8.68	5.1	1.3	
		17.8.68	6.1	o.6	
		18.8.68	8.1	1.3	
6. E.I.	54	13.5.68	6.7	o.8	
30	169	14.5.68	7.5	o.6	
♂		15.5.68	24.2	18.5	+
		16.5.68	27.o	20.o	
		17.5.68	1o.8	1.7	
7. S.R.	72	14.7.68	7.6	1.1	
23	178	15.7.68	8.2	1.2	
♂		16.7.68	17.9	12.o	+
		17.7.68	32.8	24.6	
		18.7.68	13.8	2.9	
8. K.A.	69	20.7.68	6.4	1.3	
26	173	21.7.68	6.9	1.1	
♂		22.7.68	14.o	8.4	+
		23.7.68	24.o	16.8	
		24.7.68	11.9	1.3	

+ = Metopiron

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr. Name Alter Geschlecht	Gewicht (kg) Größe (cm)	Datum	17-OH-CS	11-DO-CS	Bem.
9.					
E.M.	56	13.5.68	5.9	o.9	
29	173	14.5.68	6.1	1.1	
0		15.5.68	15.4	1o.1	+
		16.5.68	12.o	9.2	
		17.5.68	6.7	1.3	

+ = Metopiron

B. Ergebnisse des Metopirontestes bei einem endokrin Erkrankten und bei endokrin verdächtigen Versuchspersonen

Der Metopirontest wurde bei einem Patienten durchgeführt, bei dem wegen eines chromophoben Hypophysenadenoms eine operative Behandlung vorgenommen wurde. Vor der Operation waren die 17-Ketosteroide im Urin mit 46.1, 24.6 und 33.5 mg/24 Std. und 17-Hydroxykortikoide im Harn mit 25.3 und 38.8. mg deutlich erhöht. Röntgenologisch bestand eine Drucksella mit starker Erweiterung des Sellalumens und

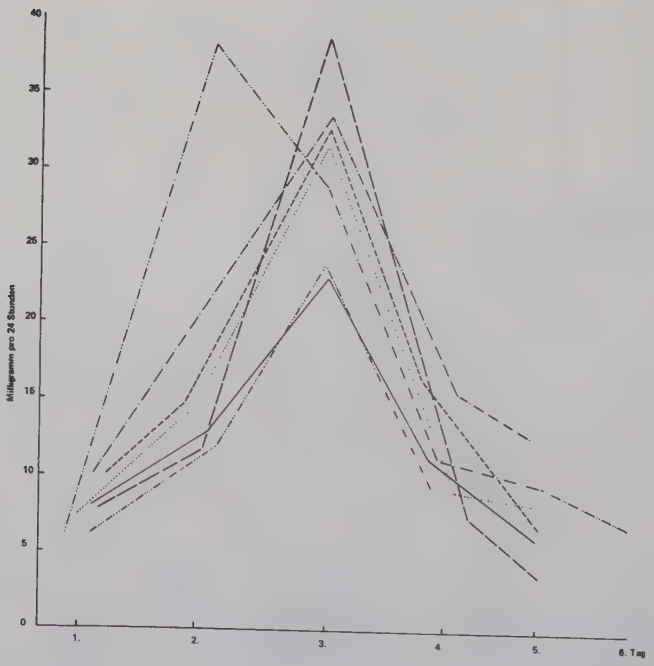

Abb. 5 Ausscheidung der 17-OHCS im Urin bei Patienten mit geringgradigen Störungen des Endokriniums unter Metopironapplikation.

Destruktion des Dorsum sellae. Bei der Kontrolluntersuchung, etwa 14 Monate nach der operativen Behandlung, lag die Basissekretion der 17-Hydroxykortikoide bei 1o.o mg/24 Std. Unter Metopiron schied der Patient etwa gleichmäßige Mengen zwischen 9.1 und 12.4 mg 17-Hydroxykortikoide aus (Tab. 2; Nr. 8).
Demnach ist anzunehmen, daß eine wesentliche ACTH-Reserve nicht bestand.

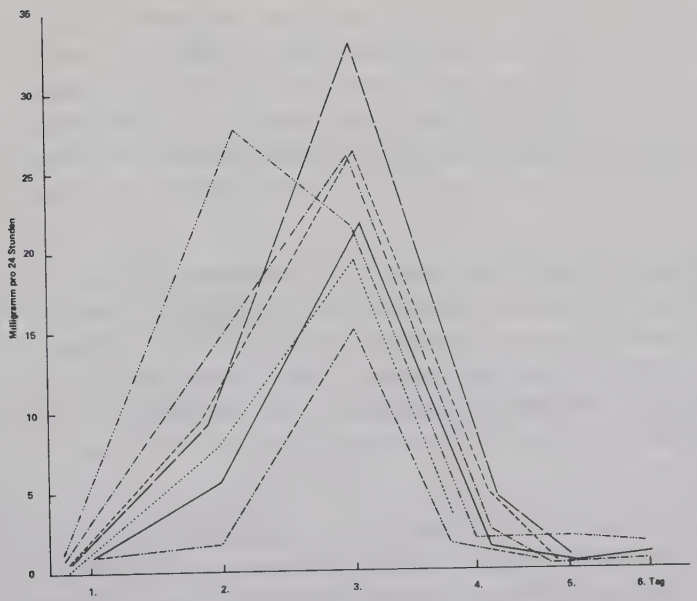

Abb. 6 Verhalten der 11-DO-CS im Urin unter Metopiron bei Patienten mit geringgradigen Störungen des Endokriniums.

Bei Patientin M.H. (Fall Nr. 1), die einen Hirsutismus aufwies und deren Pregnantriolausscheidung im Urin mit 3.2 mg/24 Std. an der oberen Normgrenze lag, kam es unter Metopiron zu einem Anstieg der 17-OH-CS von 7.9 mg/24 Std. auf 23.o mg/24 Std. Die 11-DO-CS stiegen von 1.1 mg auf 22.o mg/24 Std.

Bei zwei Patienten mit Adipositas (Fall Nr. 2 und 3) wurde nach Reihenfolge ein Anstieg der 17-OH-CS von 8.1 bzw. 9.9 mg/24 Std. auf 38.6 bzw. 33.1 mg/24 Std. festgestellt. Die 11-DO-CS im Urin, die vor der Belastung mit Metopiron kaum nachweisbar waren (1.1 bzw. o.9 mg/24 Std.) stiegen am Tage nach der Belastung auf 15.1 bzw. 26.o mg/24 Std. Die Probandin Nr. 4, bei der die 17-OH-CS-Ausscheidung an der oberen Normgrenze lag, lieferte auf Metopironapplikation eine normale Reaktion.

Die Patientin M.Ma. (Fall Nr. 5) mit Diabetes mellitus und Jodavidität der Schilddrüse wies eine atypische Reaktion auf Metopironbelastung auf. Hier kam es bereits am Belastungstag zu einer maximalen Ausscheidung der 17-OH-CS von 38.2 mg/24 Std., um am Tage nach der Belastung wieder leicht abzufallen (29.o mg/24 Std.). Die 11-DO-CS im Urin lagen entsprechend bei 27.4 und 21.6 mg/24 Std.

Die Patientin K.E. (Fall Nr. 6) mit Jodavidität der Schilddrüse und S. (Fall Nr. 7), bei der die Pregnantriolausscheidung an der oberen Normgrenze lag, lieferte auf Metopironbelastung eine normale Reaktion (Tab.2 und Abb. 4).

Tabelle 2 Ergebnisse der peroralen Metopironbelastung (12 x 250 mg) bei Patientinnen mit geringgradigen Störungen des Endokriniums und bei einem Patienten nach op. Behandlung eines chromophoben Hypophysenadenoms

Nr. Name Alter	Gewicht kg Größe cm	Diagnose	17-OH-CS	11-DO-CS	Pregnantriol	Bem.
1.						
N.H.	78	Hirsutismus	7.3	1.o	3.6	
23	174		8.5	1.3	2.7	
			12.9	5.8	3.2	+
			23.o	22.o	6.4	
			11.4	1.3	5.5	
			6.3	o.4	2.3	
			8.1	1.1	2.6	
			8.o	o.6	3.1	
2.						
C.A.	83	Rezidiv-struma	8.4	o.6	1.5	
49	169	Adipositas	7.8	1.6	2.5	
		Rosacea	11.8	1.8	2.3	+
			38.6	15.1	13.4	
			7.8	1.9	3.6	
			4.o	o.8	1.4	
3.						
M.M.	84	Adipositas	9.9	-	2.8	
32	168	Hypertonie	10.o	o.9	2.4	
			22.o	15.2	3.9	+
			33.1	26.o	5.2	
			15.7	2.5	4.1	
			12.6	-	1.9	
			9.5	-	3.2	

\+ = Metopiron

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr. Name Alter	Gewicht kg Größe cm	Diagnose	17-OH-CS	11-DO-CS	Pregnantriol	Bem.
4.						
H.U.	111	Adipositas	9.o	0.2	2.3	
15	199	Hypertonie	11.3	o.6	2.3	
		Prae-diabetes	15.o	9.5	1.9	+
			32.6	26.1	6.7	
			16.6	5.o	4.7	
			7.1	o.8	1.5	
5.						
M.Ma.	65	Jodavidität der Schilddrüse, Diabetes mellitus	5.5	1.o	1.6	
34	154		5.o	-	1.9	
			6.o	-	1.5	
			8.o	o.9	1.8	
			38.2	27.4	3.1	+
			29.o	21.6	4.8	
			11.3	2.o	3.8	
			9.7	2.2	2.7	
			7.o	1.7	1.5	
6.						
K.E.	50	Jodavidität der Schilddrüse	6.2	0	1.6	
30	150		6.7	0	1.7	
			11.8	8.o	2.6	+
			24.o	19.5	4.1	
			9.5	3.6	3.o	
7.						
S.	61	Hypotonie Harnwegsinfekt	8.2	1.6	4.5	
23	166		6.3	1.o	2.4	
			7.1	2.2	3.4	
			14.6	9.4	4.7	+
			31.6	33.o	7.9	
			9.2	4.6	5.5	
			8.3	1.o	5.2	

+ = Metopiron

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr. Name Alter	Gewicht kg Größe cm	Diagnose	17-OH-CS	11-DO-CS	Pregnantriol	Bem
8.						
S.H.	148	Zustand nach	1o.6			
30	184	op.Behandlg.	9.5			
		eines chromophoben Hypophysenadenoms	9.4			+
			12.4			
			9.6			
			1o.6			
			9.1			
		vor der op. Behandlung	25.3			
			38.8			
			24.6			

\+ = Metopiron

Diskussion

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden gleichzeitig zwei verschiedene Extraktionsmethoden zur Bestimmung der 17-Hydroxykortikosteroide vor, während und nach Einnahme von insgesamt 3 g Metopiron je 24 Std. angewandt. Es sollte ermittelt werden, welche der Methoden unter rationellen Gesichtspunkten für den klinischen Bedarf am besten geeignet ist. Außerdem sollte festgestellt werden, inwieweit ein Metopirontest in der genannten Form weitere Informationen bei diskreten oder fraglichen Störungen der Nebennierenrindenfunktion geben kann.

Die Bestimmung der Porter-Silber-Chromogene stellt in der Klinik eine gebräuchliche Methode zur Feststellung der Ausscheidung der 17-Hydroxycorticosteroide im Urin dar. Während die originale Porter-Silber-Methode (19,20) die Erfassung der 17-Hydroxycorticosteroide mit der typischen Dioxyacetonseitenkette, das Cortison, Cortisol und auch das 11-Desoxycortisol bzw. deren tetrahydrierte Derivate nachzuweisen ermöglicht, wird nach der Methode von Henke vorwiegend das Tetrahydro-11-Desoxycortisol extrahiert. In dieser Form wird das 11-Desoxycortisol vornehmlich im Urin ausgeschieden.

Die Bestimmung der 17-OH-CS bei 8 Normalpersonen ergab, übereinstimmend mit den in der Literatur angegebenen Werten (1, 10, 11, 21) eine Basissekretion von 7.57 ± 1.1 mg/24 Std. Am Belastungstag stiegen bei allen 8 Versuchspersonen, jedoch mit größerer Variationsbreite, die 17-OH-CS im 24 Std.-Sammelurin mit einem Mittelwert von 16.6 ± 7.0 mg um etwa 200 %. Der maximale Anstieg wurde bei allen 8 Versuchspersonen am Tage nach der Belastung festgestellt. Hierbei stiegen die Porter-Silber-Chromogene mit einem Mittelwert von 29.75 ± 5.0 um etwa 400 %.

Vergleicht man den maximalen Anstieg mit den in der Literatur angegebenen Werten, so läßt sich feststellen, daß die in dieser Arbeit mitgeteilten Ergebnisse um 30 bis 100 % höher liegen (Tab. 3). Das ist jedoch wahrscheinlich auf unterschiedliche Durchführung des Metopirontestes zurückzuführen. Die Metopironapplikation erfolgte bei anderen Autoren in Abständen von 4 Stunden. Offensichtlich ist wegen der relativ kurzen Wirkungsdauer des Metopirons eine ausreichende Blockierung der Steroidbiosynthese nicht gewährleistet (1, 1o, 11, 14).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Versuchspersonen wurde weder vor noch nach der Metopirongabe festgestellt.

Autor	Metopiron-dosis	17-OH-CS mg/Tag		11-DO-CS mg/Tag	
		Metopiron		Metopiron	
		vor	nach	vor	nach
Kleinfelder et al. (11)	6 x 500 mg	6.1 ± 3.2	13.9 ± 1.9	o	5.2
Arguelles et al. (1)	6 x 500 - 750 mg	11.2	24.o	-	-
Laurian et al. (12)	6 x 500 mg	1o.1	23.o	-	-
Malchow-Creutzburg (14)	6 x 500 mg	-	-	1.o	15.o

Tabelle 3 Vergleich des max. Anstiegs der Kortikosteroide im Urin unter Metopiron einiger Autoren.

Zur Überprüfung der Suppressionswirkung von Metronidazol (Clont, Flagyl) auf die Corticosteroidbiosynthese wurde bei einer gesunden Versuchsperson (Fall Nr. 9) der Metopirontest unter gleichzeitiger Applikation von täglich 500 mg Metronidazol durchgeführt. Hierbei ließ sich übereinstimmend mit Untersuchungen einiger Autoren (22, 15) eine Suppressionswirkung durch Metronidazol deutlich belegen. Die Basissekretion von 17-OH-CS war mit 6.o mg angedeutet erniedrigt. Am Belastungstage sowie am Tage nach der Belastung kam es mit einer Ausscheidung von 15.4 bzw. 12.0 mg/24 Std. zu einer schwachen Reaktion. Die 11-DO-CS waren im Vergleich zur Kontrollgruppe entsprechend deutlich erniedrigt.

Tabelle 4 Mittelwerte des Anstiegs von 17-OH-CS und 11-DO-CS im Urin bei endokrin Gesunden und Patienten mit geringgradigen Störungen des Endokriniums unter Metopiron.

			Mittelwert mg/d	Standardabweichung
endokrin normale Versuchspersonen n = 8	17-OH-CS	Vorbeobachtung	7.57	o.65
		Metopiron	16.78	5.5
		3. Tag	29.75	3.73
		4. Tag	11.58	4.o6
	11-DO-CS	Vorbeobachtung	1.o6	o.39
		Metopiron	8.61	5.3
		3. Tag	20.86	2.3
		4. Tag	2.72	1.4
endokrin verdächtige Versuchspersonen n = 7	17-OH-CS	Vorbeobachtung	7.95	1.5
		Metopiron	18.o4	9.5
		3. Tag	3o.27	5.4
		4. Tag	11.64	3.4
	11-OH-CS	Vorbeobachtung	o.85	o.52
		Metopiron	11.o1	8.3
		3. Tag	23.32	5.7
		4. Tag	2.98	1.4

Mit der Bestimmung der 11-DO-CS im Urin erfasst man eine Substanz, die unter normalen Umständen in kaum messbarer Konzentration im Urin vorhanden ist und erst nach der Einwirkung von Metopiron deutlich messbar ausgeschieden wird.

Bei acht normalen Versuchspersonen stiegen die 11-DO-CS von einem Mittelwert von 1.o6 mg auf 18.o4 mg am Belastungstage und auf 3o.27 mg/24 Std. am Tage nach der Belastung. Wenn die Porter-Silber-Chromogene mit einem Mittelwert von 29.7. mg am Tag nach der Belastung einen stärkeren Anstieg erfahren als die DO-CS (Tab. 4), so ist dies damit zu erklären, daß als Porter-Silber-Chromogene nicht nur 11-DO-CS, sondern auch Metaboliten des Cortisols erfasst werden, da das Metopiron in der vorgenommenen Dosierung nur zu einer teilweisen Blockierung der Cortisolsynthese führt.

Ein Vergleich der angewandten Methoden läßt erkennen, daß die Bestimmung der 17-OH-CS und 11-DO-CS beim Metopirontest etwa gleichwertig sein dürfte. Da die 11-DO-CS normalerweise in zu vernachlässigenden Konzentrationen im Urin vorhanden sind, hat man den Vorzug, daß man bei deren Bestimmung unter Metopiron nicht auf den Anstieg gegenüber schwankenden Kontrollwerten angewiesen ist (Tab. 4; Abb. 7).

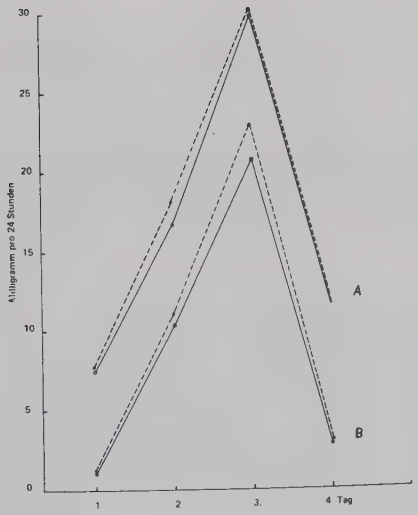

Abb. 7. Vergleich der Mittelwerte der 17-OH-CS (A) und 11-DO-CS (B).

_____ = endokrin normale Versuchspersonen

_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ = endokrin verdächtige Versuchspersonen.

Bei dem Patienten H.Sp. nach operativer Behandlung eines Hypophysenadenoms war unter Metopiron kein Anstieg der 17-OH-CS beobachtet worden. Dieser Befund spräche für einen Mangel hypophysärer ACTH-Reserve.

Bei 7 Probandinnen mit fraglicher bzw. diskreter Störung des Endokriniums lagen die 17-OH-CS und 11-DO-CS vor sowie nach Metopironapplikation im Normbereich. Auch im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde statistisch kein signifikanter Unterschied festgestellt (Tab. 4; Abb.7). Bei Auswertung der durchgeführten Untersuchungen zeigte sich, daß die Bestimmungen der 17-OH-CS und 11-DO-CS im Urin vor, während und nach Metopiron-Gabe zur Erfassung diskreter Störungen der NNR-Funktion nicht geeignet sind.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Metopiron hemmt die 11-ß-Hydroxylierung von Kortikosteroiden in der Nebennierenrinde und blockiert dadurch die Cortisol-Biosynthese. Die resultierende erniedrigte Plasma-Cortisol-Konzentration hat nach dem Rückkopplungsmechanismus eine vermehrte ACTH-Inkretion zur Folge, die ihrerseits eine gesteigerte Steroid-Synthese in der Nebennierenrinde hervorruft. Infolge der 11-ß-Hydroxylase-Hemmung bleibt die Steroid-Biosynthese auf der Stufe des 11-Desoxycortisol stehen. Dessen erhöhte Konzentration im Plasma oder das vermehrte Vorkommen seiner Metabolite im Harn nach Metopiron-Anwendung (per oral oder intravenös) kann somit als Parameter für die hypophysäre ACTH-Reserve angesehen werden.

In dieser Arbeit wird das Verhalten der 17-OH-CS und 11-DO-CS im Harn bei einer Gruppe von neun endokrin gesunden Versuchspersonen beschrieben. Es zeigt sich, daß eine ausreichende Blockierung durch perorale Applikation mit einer Gesamtdosis von 3 g, in Einzel-Dosen von 250 mg in Abständen von 2 Std., zu erreichen ist.

Ein Vergleich der angewandten Methoden läßt erkennen, daß die Bestimmung der 17-OH-CS und 11-DO-CS beim Metopirontest für den klinischen Gebrauch gleichwertig sind. Da die 11-DO-CS normalerweise in zu vernächlässigenden Konzentrationen im Urin vorhanden sind, hat man den Vorzug, daß man bei deren Bestimmung unter Metopiron nicht auf den Anstieg gegenüber schwankenden Kontrollwerten angewiesen ist.

Sieben Patientinnen mit fraglicher oder diskreter Störung einer Drüse mit innerer Sekretion hatten eine unauffällige spontane Ausscheidung von 17-OH-CS und 11-DO-CS. Unter Metopiron-Einnahme vermehrte sich ihre Ausscheidung von 17-OH-CS und 11-DO-CS im gleichen Maße, wie bei den normalen Versuchspersonen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde also kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu Ergebnissen anderer Untersucher (12). Es ist möglich, daß Auswahl und Zahl der untersuchten Patienten ungeeignet waren, einen deutlichen Unterschied zwischen beiden Gruppen zu demonstrieren. Vielleicht läßt sich der von anderen Untersuchern festgestellte Unterschied (-zumindest teilweise -) durch die verschiedenartige Anwendung des Metopiron erklären. Eine andere Ursache könnte die Verwendung einer wesentlich unspezifischeren Methode zum Nachweis der Corticoid-Metabolite sein.

Literatur

(1) Arguelles, A.E., Chekherdemian, M. and Ottone, J.P.: 17-hydroxycorticosteroids and 17-ketogenic steroids in the assessment of pituitary reserve by Metopirone. Lancet 19 (1962) 1o4o

(2) Bencze, W.L., Allen M.J.: J. med. pharm. Chem. 1 (1959) 395

(3) Bierich, J.R., Schönberg d. u. Eckler, E.: Die Prüfung der corticotropen Funktion der Hypophyse mit Metopiron. I. Mitt. 8. Symposium der Dtsch. Ges. für Endokrinologie, März 1962, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1962

(4) Buus, O., Binder, C. and Petersen, F.: Metopirone dosage in pituitary function test. Lancet 19 (1962) 1o4o

(5) Dominguez, o.v. and Samuls, L.T. Mechanism of inhibition of adrenal steroid 11-ß-hydroxylase by Methopyrapone (Metopirone). Endocrinology 73 (1963) 3o4

(6) Gold, E.M., Raimond, V.C. and Forsham, P.H.: Quatitation of pituitary corticotropin reserve in man by use of an adrenocortical 11-ß-hydroxylase inhibitor (SU - 4885). Metabolism 9 (1960) 3.

(7) Henke, W.J., Doe, R.P., Jacobson, M.E.: A test of pituitary reserve utilising intravenous SU-4885, with a new method for extraction of 11-desoxycorticosteroids. J. clin. Endocr. 2o (1960) 1527.

(8) Holub, D.A., Jailer, J.W., Kitay, J.I., and Frantz, A.G.:
Direct and indirect estimition of pituitary adrenocorticotropin reserves in man following adrenal steroid therapy.
J. clin. Endocr. 19 (1959) 154o.

(9) Jenkins, J.S., Pothier, L., Reddy, W.J., Nelson, D.H. and Thorn, G.W.:
Clinical experience with selective inhibition of adrenal function.
Brit. med. J. 1 (1959) 398

(1o) Kaplan, N.M.:
Assessment of pituitary ACTH secretory capacity with Metopirone.
J. clin. Endocr. 23 (1963) 945

(11) Kleinfelder, H. und Husman, F.:
Der Metopirontest in der Diagnose von Erkrankungen der Hypophyse und Nebennierenrinde.
Dtsch. Arch. klin. Med. 2o8 (1962) 227

(12) Laurian, L., Herzberg, M. and Balas, L.:
Metopirone test in overweight subjects.
Acta. endocr. 51 (1966) 264

(13) Liddle, G.W., Island, D., Lance, E.M. and Harris A.P.:
Alteration of adrenal steroid patterns in man resulting from treatment with a chemical inhibitor of 11-ß-hydroxylation.
J. clin. Endocr. 18 (1958) 9o6

(14) Malchow-Creutzburg, H.:
Der Metopirontest zur Bestimmung der Hypophysen-Nebennierenrinden-Reserve.
Zschr.inn.Med. 12 (1966) 363

(15) Mauvias-Jarvis, P., Luton, J.-P., et Decourt, J.
Recherches sur l'activité clinique et hormonale du métronidazole utilisé dans le traitement du virilisme pilaire acquis de la femme.
Annales d'endocrinologie 27 (1966) 453

(16) Oppenheimer, J.H., Fisher, L.V. and J.W. Jailer:
Disturbance of the pituitary-adrenal inter-relationship in the central nervous system.
J. clin. Endocr. 21 (1961) 1023

(17) Peterson, R.E., R. Hertz and H.A. Lubs:
Suppression of biosynthesis of adrenal cortical steroids in man by amphenone.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 94 (1957) 421

(18) Peterson, R.E., Karrer, A. and Guerra, S.L.:
Evaluatinn of Silber-Porter procedure for determination of plasma-hydrocortison.
Analytical Chem. 29 (1957) 144

(19) Porter, C.C. and Silber, R.H.:
A quantitative color reaction for cortisnne and related 17, 21-dihydroxy-2o-keto-steroids.
J. Biol. Chem. 185 (1950) 2oi

(2o) Silber, R.H. and Porter, C.C.:
Determination of 17, 21-dihydroxy-2o-keto-steroids in urine and plasma.
J. Biol. Chem. 21o (1954) 933

(21) Solem, J.H. and Brinck-Johnsen, T.:
Indirect estimation of pituitary corticotropin reserve in man by use of an adrenocortical 11-ß-hydroxylase inhibitor (SU-4885 Ciba).
Acta Med. Scand. 17o (1961) 89

(22) Taylor Jo Ann T.:
Modification of adrenocortical hyperfunction by an imidazole derivative.
J.A.M.A., 181 (1962) 776

(23) Thorn, G.W., Renaold, A.E., Goldfien, A., Nelson, D.H., Reddy W.J. and Hertz R.:
Inhibition of corticosteroid secretion by amphenone in a patient with adrenocortical carcinoma.
New Engl. J. Med. 254 (1956) 547

Herrn Professor Dr. D. Müting von der I. Medizinischen Universitätsklinik der Universität des Saarlandes, danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Ausarbeitung der Abhandlung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. B. Weinheimer von der gleichen Klinik, der mir in besonders großzügiger Weise mit Rat und Tat zur Seite stand.

Lebenslauf

Ich, Iradj Emrani, wurde am 2o. August 1937 in Bam im Iran geboren. 1944 bis 195o besuchte ich die Volksschule in Bam, anschließend die Oberrealschule in Bam fünf Jahre lang. Im letzten, dem zwölften Schuljahr, ging ich zum Gymnasium nach Teheran, wo ich 1957 das Abitur bestand.

Im April 1958 immatrikulierte ich mich an der Universität Bonn für Medizin. Dort legte ich am 11. Juli 1959 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 2o. März 1961 die ärztliche Vorprüfung ab. Gleichzeitig studierte ich vom Wintersemester 1958 bis zum Ende des Wintersemesters 1962/63 an der Landwirtschaftlichen Fakultät der Bonner Universität. Der Abschlußprüfung unterzog ich mich am 11. Mai 1963.

Am 25. März 1965 legte ich das medizinische Staatsexamen ab. Danach begann meine Medizinalassistentenzeit: 7 Monate Chirurgie und 4 Monate Gynäkologie im Knappschaftskrankenhaus Quierschied (Saar). Anschließend war ich 9 Monate in der Inneren Abteilung des Evangelischen Krankenhauses in Unna. Am 25. Januar 1968 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Seit dem 2o. Oktober 1967 bin ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung für Nuklearmedizin und Medizinische Physik des Institutes für Biophysik der Universität des Saarlandes in Homburg (Saar) tätig.

Homburg (Saar), den 12. 1. 197o